

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-306229

(43)公開日 平成5年(1993)11月19日

| (51)IntCl. <sup>5</sup> | 識別記号 | 庁内整理番号  | F I | 技術表示箇所 |
|-------------------------|------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 33/06           | ADD  | 8314-4C |     |        |
| 9/20                    | B    | 7329-4C |     |        |
| 47/38                   | B    | 7433-4C |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数4(全 8 頁)

(21)出願番号 特願平4-153009

(22)出願日 平成4年(1992)5月21日

(31)優先権主張番号 特願平4-80317

(32)優先日 平4(1992)3月3日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000230478

日本レダリー株式会社  
東京都中央区京橋1丁目10番3号

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 佐藤 純一

京都府長岡京市東和苑19番地1

(72)発明者 栗原 昌昭

埼玉県新座市東1-8-1

(72)発明者 有働 功一

埼玉県富士見市鶴馬1丁目7-46 ウェストパレス101

(74)代理人 弁理士 小田島 平吉 (外1名)

(54)【発明の名称】 カルシウム含有チュアブル錠

(57)【要約】

【目的】 カルシウム塩を含有する場合に生じる打錠障害を克服し、水無しで多量のカルシウムを手軽に服用できる、口内感触の良好なカルシウム含有チュアブル錠を提供する。

【構成】 カルシウム塩、低粘度ヒドロキシアルキルセルロース及び高粘度ヒドロキシアルキルセルロースを含有することを特徴とするチュアブル錠である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 カルシウム塩、低粘度ヒドロキシアルキルセルロース及び高粘度ヒドロキシアルキルセルロースを含有することを特徴とするチュアブル錠。

【請求項2】 製剤全重量を基準として

(a) カルシウム塩 1～60重量%

(b) 低粘度ヒドロキシアルキルセルロース 1～10重量%、及び

(c) 高粘度ヒドロキシアルキルセルロース 1～10重量%

を含有することを特徴とする請求項1記載のチュアブル錠。

【請求項3】 カルシウム塩が炭酸カルシウムである、請求項1又は2記載のチュアブル錠。

【請求項4】 鉄塩、マグネシウム塩、ビタミンC及びビタミンEのうち少なくとも1種以上を含有する、請求項1～3記載のチュアブル錠。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なカルシウム含有チュアブル錠に関し、より詳細には、カルシウム塩、低粘度ヒドロキシアルキルセルロース及び高粘度ヒドロキシアルキルセルロースを含有することを特徴とするチュアブル錠に関する。

## 【0002】

【従来の技術】現代食生活の変化に伴い食物からのカルシウム摂取量が減少しており、特に女性において、カルシウム欠乏によって生じる精神的なイライラや不眠症、ひいては骨粗鬆症等の疾患が増加する傾向にある。このため、食物以外からも積極的にカルシウムを補給できるような医薬品、例えばカルシウム塩を含有する錠剤又は顆粒剤が市販されている。

【0003】しかしながら、現在市販されているこれらの医薬品は服用にあたって水を必要とするものであり、いつでもでも服用できるといった手軽なものではない。また、カルシウムの1日必要量は一般に約300～600mgと言われているが、かかる多量のカルシウムを上記の錠剤や顆粒剤で補給しようとすると服用用量や服用回数が増えてしまい、服用には水が必要であることもあって極めて煩雑となる。

【0004】そのため、1日必要量として十分な量のカルシウムを手軽に補給できるような新規な剤形が、強く要望されていた。

【0005】ところで、従来から、チュアブル錠と呼ばれる製剤が知られている。この製剤は、口中で噛む又は舂める等して徐々に溶解させて服用するものであるため、医薬品を水無しで経口投与できるものである。また、通常の錠剤よりも大きく成型することができるため、他の製剤に比べて、1錠中に配合できる医薬品の量を多くすることができるという利点がある。そして、既

に制酸剤等の分野では、炭酸カルシウムを含有するチュアブル錠が提案されている(例えば、米国特許第4,446,135号)。

【0006】しかしながら、カルシウム塩を服用すると金属塩特有のザラザラした感じが強く、口内感触が悪いことが知られている。この口内感触の悪さは、長時間口中に含まれているチュアブル錠においては特に重大な問題となる。

【0007】また、カルシウム塩のうち、特に炭酸カルシウムを配合した錠剤を打錠する場合には、ラミネーションやキャッピング等の打錠障害が発生し易く、あるいは、打錠後に割れ易いということが知られている(特開昭49-47296号公報)。かかる製剤技術上の欠点は、通常の錠剤よりも径の大きなチュアブル錠を製造しようとする場合に、特に重大な問題となる。

【0008】前述した米国特許第4,446,135号においてハーベイ(Harvey A.)等は、チュアブル錠に配合する炭酸カルシウムの粒子径を予め5～50ミクロンの範囲に調整することによって、チュアブル錠の口内感触をある程度改善することに成功している。しかしながら、この方法はチュアブル錠の製造工程に新たにカルシウム塩の粉碎・篩過工程を追加するものであり、製造コストの面で必ずしも有利な方法であるとはいえない。また、もう一つの欠点であるラミネーションやキャッピング発生等の打錠障害の問題を何ら解決するものではない。

【0009】したがって、服用時の口内感触の悪さを解消し、かつ、製造コストや製剤技術上の問題を解決したカルシウム含有チュアブル錠は、未だ開発されていないのが現状であった。

## 【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、製造工程で何ら特別な処理を行なうことなく、口内感触が良好で且つ打錠障害の発生し難いカルシウム含有チュアブル錠を提供しようとするものである。

## 【0011】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、本発明者は、チュアブル錠に低粘度ヒドロキシアルキルセルロース及び高粘度ヒドロキシアルキルセルロースを配合することにより、カルシウム塩に由来する口内感触の悪さや、打錠障害の発生を軽減できることを知見し、更に検討を重ねて、本発明を完成した。

【0012】すなわち、本発明は、カルシウム塩、低粘度ヒドロキシアルキルセルロース及び高粘度ヒドロキシアルキルセルロースを含有することを特徴とする新規なチュアブル錠を提供するものである。本発明によれば、配合するカルシウム塩の粒子径を細かくするという面倒な工程を行なうことなく服用時の口内感触が良好なチュアブル錠を製造することができ、また、打錠時にキャッ

ピングやラミネーション等の打錠障害も発生し難い。そして、本発明が提供するチュアブル錠によれば、水無しで十分な量のカルシウムを手軽に補給することができる。

【0013】以下に、本発明について更に詳細に説明する。

【0014】なお、本明細書において「ヒドロキシアシルセルロース」とは、ヒドロキシアシル基で置換されたセルロース誘導体をいい、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース等を例示することができるが、好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【0015】「低粘度ヒドロキシアシルセルロース」とは、2%の水溶液とした場合の粘度が20℃において約50cps以下のヒドロキシアシルセルロースをいい、好ましくは約3〜20cps、特に好ましくは約6〜10cpsの範囲内にあるものをいう。また「高粘度ヒドロキシアシルセルロース」とは、2%の水溶液とした場合の粘度が20℃において約150cps以上のヒドロキシアシルセルロースをいい、好ましくは約400〜4,000cps、特に好ましくは約1,000〜4,000cpsの範囲内にあるものをいう。

【0016】本発明のカルシウム含有チュアブル錠において配合されるヒドロキシアシルセルロースは、高粘度のものと低粘度のものとを組合せて用いる。この場合、重合度の差により粘度の異なるものを組合せることができれば、同種類のヒドロキシアシルセルロースを組合せてもよく、異なる種類のヒドロキシアシルセルロースを組合せてもよい。

【0017】このように、粘度の異なるヒドロキシアシルセルロースを組合せて配合することによって、カルシウム含有チュアブル錠服用時の口内感の悪さや、カルシウム塩として炭酸カルシウムを用いた場合に特に生じ易い打錠障害を軽減することができる。

【0018】低粘度ヒドロキシアシルセルロース及び高粘度ヒドロキシアシルセルロースの配合量は厳密に制限されるものではなく、製剤中のカルシウム塩の量によって適宜変えることができるが、一般には、製剤全重量を基準として、各々独立に、約1〜10重量%、好ましくは約2〜8重量%、より好ましくは約3〜6重量%であることができる。

【0019】また、低粘度ヒドロキシアシルセルロースと高粘度ヒドロキシアシルセルロースとの配合割合は厳密に制限されるものではなく、製剤中のカルシウム塩の量によって適宜変えることができるが、一般には、低粘度のものと高粘度のものと重量比が1/3〜3/1の範囲、好ましくは1/2〜2/1の範囲、より好ま

しくは1/1〜3/2の範囲であることができる。

【0020】本発明のチュアブル錠に用いられるカルシウム塩は、通常、医薬品として使用できるものであればよく、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム等の無機塩や、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、L-アスパラギン酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム等の有機塩を例示することができる。なかでも無機カルシウム塩が好ましく、炭酸カルシウムが特に好ましい。炭酸カルシウムはそれ自体に苦味がなく、重量当りのカルシウム含量が高いため、製剤原末も少量で適用できる。したがって、カルシウム塩として炭酸カルシウムを選択すれば、苦味が無くコンパクトな、服用のし易いチュアブル錠を得ることができる。

【0021】本発明で用いられる炭酸カルシウムとしては、沈降炭酸カルシウムが好ましい。

【0022】カルシウム塩の配合量は厳密に制限されるものではなく、適宜選択することができるが、一般には、製剤全重量を基準として約1〜60重量%、好ましくは約10〜40重量%、特に好ましくは約20〜35重量%であることができる。

【0023】本発明のチュアブル錠には、以上の必須成分に加えて、必要に応じて、製剤技術上一般に用いられる種々の添加剤を配合することができる。かかる添加剤としては、例えば、製剤技術上許容される賦形剤、結合剤、滑沢剤、保存剤、安定化剤、着色剤、矯味剤等を例示することができる。

【0024】ここで、賦形剤としては、通常の製剤技術において用いられているものであればよく、例えばトウモロコシデンプン、微結晶セルロース、乳糖、白糖、ブドウ糖、粉末還元麦芽糖水飴、果糖、D-ソルビトール及びD-マンニトールが挙げられるが、好ましくはD-マンニトールを用いることができる。その使用量は厳密に制限されるものではなく、製剤技術上通常用いられる量であればよいが、一般には、製剤全重量を基準として約20〜80重量%、好ましくは約30〜60重量%であることができる。

【0025】結合剤としては、例えば、アカシア末、アラビアゴム、ゼラチン、トラガントガム、部分α化デンプン、ポリビニルピロリドン等を用いることができる。その使用量は、一般に、製剤全重量を基準として約1〜10重量%であることができる。

【0026】滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、硬化植物油等が挙げられるが、好ましくはステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸及び硬化植物油を用いることができる。その使用量は厳密に制限されるものではなく、製剤技術上通常用いられる量であればよいが、一般には、製剤全重量を基準として約0.2〜3重量%、好ましくは約0.5〜2重量%であることができる。

【0027】着色剤としては、例えば、タール色素、レーキ色素、ベンガラ、銅クロロフィル、リボフラビン、コーヒー、ココア、カルミン等が挙げられる。その使用量は厳密に制限されるものではないが、製剤全重量を基準として約0.05～0.3重量%であることができる。

【0028】矯味剤としては、甘味料、酸味料、着香料等を適宜組み合わせて用いることができる。ここで、甘味料としては、例えば、アスパルテーム、サッカリン、ステビア等が挙げられるが、好ましくはアスパルテームを用いることができる。その使用量は厳密に制限されるものではないが、製剤全重量を基準として約0.01～3重量%であることができる。また、酸味料としては、例えば、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、アジピン酸、マレイン酸等が挙げられるが、好ましくはアジピン酸及びクエン酸を用いることができる。その使用量は厳密に制限されるものではないが、製剤全重量を基準として約0.1～10重量%であることができる。更に、着香料としては、例えばレモンフレーバー、オレンジフレーバー、アップルフレーバー、ストロベリーフレーバー、メロンフレーバー、ペパーミントフレーバー等が挙げられるが、好ましくはレモンフレーバーを用いることができる。その使用量は厳密に制限されるものではないが、製剤全重量を基準として約0.05～2重量%であることができる。

【0029】なお、本発明のチュアブル錠には、以上の構成成分に加えて、カルシウム塩以外の金属塩及び各種のビタミンを配合することもできる。

【0030】ここで配合し得る金属塩としては、フマル酸第一鉄、硫酸第一鉄、クエン酸第一鉄ナトリウム、コハク酸第一鉄、グルクロン酸第一鉄、オロトン酸第一鉄、アミノ酢酸第一鉄、ポリマレテル鉄、溶性ピロリン酸第二鉄、乾燥水酸化第一鉄ゲル等の有機又は無機鉄塩；炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム等のマグネシウム塩を例示することができるが、好ましくは、鉄塩としてフマル酸第一鉄及び溶性ピロリン酸第二鉄、マグネシウム塩として炭酸マグネシウムを用いることができ、これらの金属塩の1種又は2種以上を適宜組合せて配合することができる。上記で例示した金属塩の中には、カルシウム塩と同様にそれ自体では口内感触の悪いものも含まれているが、かかる金属塩を配合した場合でも、本発明のチュアブル錠であれば口内感触が悪化することはない。

【0031】また、ビタミンとしては、ビタミンA、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、シアノコバラミン、アスコルビン酸、ビタミンD、ビタミンE、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、葉酸等又はこれらの誘導体を例示することができるが、好ましくは、アスコルビン酸、ビタミンD及びビタミンE又はこれらの誘導体を用いることができる。これらのビタミンは、1種又は2種以上を適宜組合せて配合することができる。

【0032】以上の金属塩及びビタミンのそれぞれの配合量は厳密に制限されるものではなく、配合する目的に合わせて適宜選択することができるが、一般に、製剤全重量を基準として約0.05～10重量%であることができる。

【0033】以上の構成成分からなる本発明のカルシウム含有チュアブル錠は、通常の製剤化技術に従って調製することができるが、例えば、以下の調製法がある。

【0034】低粘度ヒドロキシアルキルセルロースの1部を水に溶解する。配合されるべき矯味剤及び滑沢剤を除く他の構成成分を均一に混合したのち、上記で得られた水溶液を用いて常法に従って造粒する。得られた顆粒を乾燥した後、粉砕し、得られた粉末に必要に応じて矯味剤を加えて混合する。得られた混合物に滑沢剤を加えてさらに混合し常法に従って打錠すれば、本発明のチュアブル錠を製造することができる。

【0035】以上のとおり、本発明のチュアブル錠を製造する場合には、従来技術で行なわれているカルシウム塩の微粉末化や粒子径の調整を行なう必要がなく、また、キャッピングやラミネーション等の打錠障害も発生し難い。

【0036】チュアブル錠の大きさは特に制限されるものでなく、炭酸カルシウムの投与量や1回服用時の服用数量によって適宜選択することができるが、例えば、1回1錠の服用とする場合には、直径が約10～24mm、好ましくは約10～22mm、特に好ましくは約10～20mmであることができ、1錠の重量が約0.4～3g、好ましくは約0.6～2g、特に好ましくは約1～2gであることができる。

【0037】

【実施例】以下に本発明を、製造例ならびに試験例によって、更に詳細に説明するが、本発明がこれらの記載によって何ら限定されるものでないことは言うまでもない。

#### 製造例1

後記第2表Aの処方に従って、以下の方法で本発明のカルシウム含有チュアブル錠を製造した。

【0038】沈降炭酸カルシウム、フマル酸第一鉄、炭酸マグネシウム、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製Type H、高粘度品）の各全量及びヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製Type L、低粘度品）の一部を均一に混合する。残りのヒドロキシプロピルセルロース（低粘度品）を水に溶解し、この水溶液を用いて上記の混合物を流動層造粒法によって造粒し、得られた顆粒を乾燥した後粉砕する。得られた粉末とビタミンE（50%スプレードライ）、アスコルビン酸（90%顆粒）、アスパルテーム、アジピン酸及びレモンフレーバー（スプレードライ）とを均一に混合する。これにステアリン酸マグネシウムとフロイント産業（株）製硬化ヒマシ油（ラブ

リワックス101<sup>®</sup>)を添加して混合し、常法に従って打錠することによって、直径15.7mmで1錠1.400mgのチュアブル錠を得た。

#### 【0039】製造例2

後記第2表処方B、C及びDに従って、上記製造例1に記載の方法に準じて、本発明のカルシウム含有チュアブル錠を製造した。

#### 【0040】製造例3

後記第2表処方Eに従って、以下の方法で本発明のカルシウム含有チュアブル錠を製造した。

【0041】沈降炭酸カルシウム、フマル酸第一鉄、炭酸マグネシウム、ビタミンE(50%スプレードライ)、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達(株)製、Type H、高粘度品)の各全量、並びに、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達(株)製 Type L、低粘度品)及び軽質無水ケイ酸の各一部を均一に混合する。残りのヒドロキシプロピルセルロース(低粘度品)を水に溶解し、この水溶液を用いて上記の混合物を造粒し、得られた顆粒を乾燥した後粉砕する。得られた粉末と、結晶セルロース、アスコルビン酸(90%顆粒)、アスパルテーム、アジピン酸及びレモンフレーバー(スプレードライ)とを均一に混合する。これにステアリン酸マグネシウムと残りの軽質無水ケイ酸を添加して混合し、常法に従って打錠することに\*

#### 第 1 表

| 服用製剤                  | チュアブル錠         | 比較製剤          |
|-----------------------|----------------|---------------|
| 好ましいと感じた被験者数<br>(百分率) | 24人<br>(85.7%) | 4人<br>(14.3%) |

上記の表から、被験者のうちの大多数が本発明のチュアブル錠を通常の錠剤よりも好ましいと感じたことが明らかである。そして、本発明のチュアブル錠を選択した理由としては、「服用用量が1回1錠であるため手軽である」が最も多く、24名中10名であった。逆に、通常の錠剤を選択しなかった理由としては、「1回に5錠の服用用量は多すぎる」が最も多く、24名中13名であった。

#### 【0047】試験例2：官能試験(2)

本発明のチュアブル錠の口内感触の良否を調べるため、本発明の処方と異なる処方(後記第2表処方F及びG)に従って、上記製造例1に記載の方法に準じて炭酸カルシウム含有チュアブル錠を製造した。得られたチュアブル錠(処方F及びG)と上記製造例1～3で得られた本発明のチュアブル錠(処方A～E)を服用して、以下の基準で口内感触を評価した。

【0048】◎：口内感触が良好

○：口内感触がほぼ良好

\*よつて、直径17mmで1錠1.400mgのチュアブル錠を得た。

#### 【0042】試験例1：官能試験(1)

年齢19～41才の女性28名を対象として、本発明の剤形であるチュアブル錠と通常の剤形である錠剤とで、どちらの剤形を好ましいと感じるかを試す官能試験を行った。

【0043】本発明の製剤として、上記製造例1で製造した処方Aのチュアブル錠を用いた。一方、比較製剤として、処方Aと配合成分及び比率が同一であるが剤形の小さな錠剤(直径8mm、1錠280mg)を用いた。

【0044】試験は、各被験者に本発明のチュアブル錠と比較製剤とをそれぞれ服用させ、どちらが好ましいと感じたか、およびその理由を聞く方法で行った。なお、各製剤を、同量のカルシウムを投与する場合について比較するため、本発明のチュアブル錠は1錠を服用するものとし、比較製剤は5錠を服用するものとした。また、比較製剤5錠は、水とともに飲み込む方法で服用することにした。

【0045】それぞれの製剤を他方の製剤よりも好ましいと答えた被験者の数及び割合を求め、その結果を下記第1表に示した。

#### 【0046】

【表1】

(28♀：19～41y.)

※△：口内感触が不良

なお、被験者は男性1名とした。

【0049】結果を、後記第2表の最下段に示した。

【0050】表から明らかとなおり、本発明の処方によるチュアブル錠(A～E)は、いずれも良好又はほぼ良好な口内感触を示した。これに対して、本発明の処方以外の処方(処方F及びG)は、いずれも口内にザラツキ感が残り、口内感触が不良であった。

#### 【0051】試験例3：官能試験(3)

本発明のカルシウム含有チュアブル錠の口内感触の良否を調べるため、上記製造例1で得られた本発明のチュアブル錠(処方A)と、本発明の処方と異なる処方(後記第2表処方H)により上記製造例1に記載した方法に準じて製造したチュアブル錠とを、年齢22～28才の女性22名に服用させ、このときの口内感触に関する感想を聞いた。

※50 【0052】この結果、処方Hにより製造したチュアブ

ル錠については、「粉っぽい」又は「砂っぽい」という感想が6名の被験者から、および「舌触りが悪い」という感想が2名の被験者から出され、これらを合計すると、被験者総数の1/3が口内感触の悪さを訴えた。これに対して、本発明のチュアブル錠（処方A）を服用して、口内感触の悪さを訴えた被験者は、28名中1名のみであった。

【0053】試験例4：キヤツピング発生試験  
後記第2表処方Iに従つて、カルシウム含有錠剤（直径8.7mm、1錠280mg）を製造し、打錠の際のキヤツピング発生率を、上記製造例1及び3（処方A及びE）の本発明のチュアブル錠の場合と比較した。

【0054】処方Iの炭酸カルシウム含有錠剤は、製剤\*

第 2 表 (1)

| 配 合 成 分                   | 処 方 (重量部) |        |        |
|---------------------------|-----------|--------|--------|
|                           | A         | B      | C      |
| 沈降炭酸カルシウム                 | 26.757    | 26.757 | 31.217 |
| HPC-L <sup>1)</sup>       | 4.464     | 4.911  | 5.383  |
| HPC-H <sup>2)</sup>       | 3.571     | 3.571  | 4.167  |
| PVP K-30 <sup>2)</sup>    | -         | -      | -      |
| フマル酸第一鉄                   | 1.086     | 1.086  | 1.267  |
| 炭酸マグネシウム                  | 4.229     | 4.229  | 4.933  |
| シアノコバラミン                  | -         | -      | -      |
| アスコルビン酸                   | 1.964     | 1.861  | 2.171  |
| アスコルビン酸ナトリウム              | -         | -      | -      |
| ドライビタミンE (50%)            | 2.143     | 2.143  | 2.5    |
| D-マンニトール                  | 49.161    | 48.817 | 42.695 |
| ダイラクトース                   | -         | -      | -      |
| 結晶セルロース                   | -         | -      | -      |
| 部分α化デンプン                  | -         | -      | -      |
| ステアリン酸                    | -         | -      | -      |
| ステアリン酸マグネシウム              | 0.857     | 0.857  | 0.833  |
| ラブリワックス 101 <sup>1)</sup> | 0.214     | 0.214  | 0.208  |
| 軽質無水ケイ酸                   | -         | -      | -      |
| アジピン酸                     | 5.0       | 5.0    | 4.167  |
| レモンフレーバー                  | 0.5       | 0.5    | 0.417  |
| アスパルテーム                   | 0.054     | 0.054  | 0.042  |
| 合 計                       | 100       | 100    | 100    |
| 1錠の重量 (mg)                | 1400      | 1400   | 1200   |
| 錠剤の直径 (mm)                | 15.7      | 17     | 17     |
| 口内感触                      | ○         | ○      | ○      |

\*技術上通常行なわれる乾式造粒法を用いて製造したものであるが、直径が本発明のチュアブル錠よりも小さいにもかかわらず、キヤツピング発生率が90%と極めて高かった。これに対して、本発明のチュアブル錠を製造した上記製造例1及び3において、キヤツピング発生率は0%であった。

【0055】本試験の結果から、本発明のチュアブル錠を製造する場合には、他の処方で炭酸カルシウム含有錠剤を製造する場合に比べて打錠障害の発生頻度が極めて低いことが判明した。

【0056】

【表2】

1) 低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製：粘度6～10cps）

※2) 高粘度ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製：粘度1000～4000cps）

3) ポリビニルピロリドン K-30

\*【0057】

4) 硬化ヒマシ油 (フロイント産業(株)製: 融点85~

【表3】

87°、ヨウ素価2.5以下)

第 2 表 (2)

| 配 合 成 分                   | 処 方 (重量部) |        |        |
|---------------------------|-----------|--------|--------|
|                           | D         | E      | F      |
| 沈降炭酸カルシウム                 | 31.217    | 26.757 | 31.217 |
| HPC-L <sup>1)</sup>       | 5.321     | 4.429  | 6.154  |
| HPC-H <sup>2)</sup>       | 2.083     | 3.571  | -      |
| PVP K-30 <sup>3)</sup>    | -         | -      | -      |
| フマル酸第一鉄                   | 1.267     | 1.086  | 1.267  |
| 炭酸マグネシウム                  | 4.933     | 4.229  | 4.933  |
| シアノコバラミン                  | -         | -      | -      |
| アスコルビン酸                   | 2.171     | 1.839  | 2.171  |
| アスコルビン酸ナトリウム              | -         | -      | -      |
| ドライビタミンE (50%)            | 2.5       | 2.143  | 2.5    |
| D-マンニトール                  | 43.904    | 42.943 | 45.154 |
| ダイラクトース                   | -         | -      | -      |
| 結晶セルロース                   | -         | 5.0    | -      |
| 部分α化デンプン                  | -         | -      | -      |
| ステアリン酸                    | -         | -      | -      |
| ステアリン酸マグネシウム              | 0.833     | 1.5    | 0.833  |
| ラブリワックス 101 <sup>4)</sup> | 0.208     | -      | 0.208  |
| 軽質無水ケイ酸                   | -         | 0.95   | -      |
| アジピン酸                     | 5.0       | 5.0    | 5.0    |
| レモンフレーバー                  | 0.5       | 0.5    | 0.5    |
| アスパルテーム                   | 0.063     | 0.054  | 0.063  |
| 合 計                       | 100       | 100    | 100    |
| 1錠の重量 (mg)                | 1200      | 1400   | 1200   |
| 錠剤の直径 (mm)                | 17        | 17     | 17     |
| 口内感触                      | ○         | ◎      | △      |

1) 低粘度ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達  
(株)製: 粘度6~10cps)※4) 硬化ヒマシ油 (フロイント産業(株)製: 融点85~  
40 87°、ヨウ素価2.5以下)2) 高粘度ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達  
(株)製: 粘度1000~4000cps)

【0058】

【表4】

3) ポリビニルピロリドン K-30

※

第 2 表 (3)

| 配 合 成 分                   | 処 方 (重量部) |        |       |
|---------------------------|-----------|--------|-------|
|                           | G         | H      | I     |
| 沈降炭酸カルシウム                 | 24.973    | 37.46  | 46.24 |
| HPC-L <sup>1)</sup>       | 6.143     | 4.085  | -     |
| HPC-H <sup>2)</sup>       | -         | -      | -     |
| PVP K-30 <sup>3)</sup>    | 3.333     | -      | -     |
| フマル酸第一鉄                   | 1.013     | 1.52   | 1.88  |
| 炭酸マグネシウム                  | 3.947     | 5.92   | 7.31  |
| シアノコバラミン                  | -         | -      | 0.06  |
| アスコルビン酸                   | 1.737     | 2.605  | -     |
| アスコルビン酸ナトリウム              | -         | -      | 3.47  |
| ドライビタミンE (50%)            | 2.0       | 3.0    | -     |
| D-マンニトール                  | 48.637    | 38.535 | -     |
| ダイラクトース                   | -         | -      | 37.03 |
| 結晶セルロース                   | -         | -      | -     |
| 部分 $\alpha$ 化デンプン         | -         | -      | 2.77  |
| ステアリン酸                    | -         | -      | 0.62  |
| ステアリン酸マグネシウム              | 0.833     | 1.0    | 0.62  |
| ラブリワックス 101 <sup>4)</sup> | 0.167     | 0.25   | -     |
| 軽質無水ケイ酸                   | -         | -      | -     |
| アジピン酸                     | 6.667     | 5.0    | -     |
| レモンフレーバー                  | 0.5       | 0.5    | -     |
| アスパルテーム                   | 0.05      | 0.125  | -     |
| 合 計                       | 100       | 100    | 100   |
| 1錠の重量 (mg)                | 1500      | 1000   | 280   |
| 錠剤の直径 (mm)                | 17        | 15.7   | 8.7   |
| 口内感触                      | $\Delta$  | -      | -     |

1) 低粘度ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達 (株)製:粘度6~10cps)

2) 高粘度ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達 (株)製:粘度1000~4000cps)

3) ポリビニルピロリドン K-30

4) 硬化ヒマシ油 (フロイント産業(株)製:融点85~87°、ヨウ素価2.5以下)

【0059】

【発明の効果】本発明のカルシウム含有チュアブル錠の\*

\*口内感触は良好であり、製造時に打錠障害の問題も生じない。また、本発明のチュアブル錠によれば、従来のカルシウム製剤に比べて多量のカルシウムを、水無しで手軽に摂取することができる。

40 【0060】したがって、本発明のカルシウム含有チュアブル錠は、現代食生活におけるカルシウム摂取量の不足から生じる骨や歯の脆弱化を防止し、また、骨粗鬆症を予防する医薬品として、極めて有用である。



Japanese Kokai Patent Application No. Hei 5[1993]-306229

---

Job No.: 473-90348

Ref.: JP 5-306229

Translated from Japanese by the Ralph McElroy Translation Company  
910 West Avenue, Austin, Texas 78701 USA

JAPANESE PATENT OFFICE  
PATENT JOURNAL (A)  
KOKAI PATENT APPLICATION NO. HEI 5[1993]-306229

|                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Int. Cl. <sup>5</sup> :       | A 61 K 33/06<br>9/20<br>47/38 |
| Sequence Nos. for Office Use: | 8314-4C<br>7329-4C<br>7433-4C |
| Filing No.:                   | Hei 4[1992]-153009            |
| Filing Date:                  | May 21, 1992                  |
| Publication Date:             | November 19, 1993             |
| No. of Claims:                | 4 (Total of 8 pages)          |
| Examination Request:          | Not filed                     |

CALCIUM-CONTAINING CHEWABLE TABLET

|             |  |
|-------------|--|
| Inventors:  | Jyunichi Sato<br>19-1 Towaen, Nagaokakyo-shi,<br>Kyoto-fu<br><br>Masaaki Kurihara<br>1-81- Higashi, Shinza-shi,<br>Saitama-ken<br><br>Koichi Arido<br>1-7-46 Turuma, West Palace 101,<br>Fujimi-shi, Saitama-ken |
| Applicants: | 000230478<br>Nippon Lederle K.K.<br>1-10-3 Kyobashi, Chuo-ku, Tokyo-to   |

000002934

Takeda Yakuhin Kogyo K.K.  
4-1-1 Dosho-machi, Chuo-ku,  
Osaka-shi, Osaka-fu

Agents:

Heikichi Odajima, patent attorney,  
and 1 other

[There are no amendments to this patent.]

### Abstract

#### Objective

To provide a calcium-containing chewable tablet, which can be prepared by overcoming the problem of pelletizing observed when the tablet contains a calcium salt, allows ingestion of a large quantity of calcium conveniently without using any water, while giving a nice chewing feel inside the mouth.

#### Constitution

A chewable tablet characterized by containing a calcium salt, low-viscosity hydroxyalkylcellulose and high-viscosity hydroxyalkylcellulose.

### Claims

1. A chewable tablet characterized by containing a calcium salt, low-viscosity hydroxyalkylcellulose and high-viscosity hydroxyalkylcellulose.
2. The chewable tablet of Claim 1, wherein the formulation contains (a) 1-60 wt% of a calcium salt, (b) 1-10 wt% of a low-viscosity hydroxyalkylcellulose and (c) 1-10 wt% of a high-viscosity hydroxyalkylcellulose based on the total weight.
3. The chewable tablet of Claim 1 or 2, wherein the calcium salt is calcium carbonate.
4. The chewable tablet of Claims 1-3, wherein the formulation contains one or more of iron salt, magnesium salt, vitamin C and vitamin E.

### Detailed explanation of the invention

[0001]

#### Industrial application field

This invention pertains to a novel calcium-containing chewable tablet. In particular, it pertains to a chewable tablet containing a calcium salt, low-viscosity hydroxyalkylcellulose and high-viscosity hydroxyalkylcellulose.

[0002]

Prior art

The body ingestion of calcium from foods has been reduced markedly as a result of changes in the modern diet, and, especially in females, there is an increasing tendency of problems such as psychological irritation, insomnia, etc., and in the worst case, osteoporosis due to calcium deficiency. Therefore, there are commercially available drug products such as calcium salt-containing tablets or granules enabling active supplementation of calcium from a source other than food.

[0003]

However, these drug products currently available commercially require water when they are taken, and they are not convenient because they cannot be taken wherever one likes. In addition, the daily requirement of calcium is said to be in the range of about 300-600 mg, but if such a large amount calcium is to be supplemented by using the above commercially available tablet or granular products, the dose and frequency to be taken are increased, water is necessary each time, and it becomes very troublesome.

[0004]

Therefore, the development of a novel tablet form enabling the supplement of a sufficient amount of calcium for the daily requirement has been strongly desired.

[0005]

A formulation called chewable tablets is known. This formulation is taken gradually by chewing or letting it dissolve inside the mouth, and this type of drug can be orally administered without using any water. Furthermore, it can be molded larger than conventional tablets, and consequently there is an advantage of being able to increase the amount of drug compounded in a single tablet compared with other formulations. In addition, chewable tablets containing calcium carbonate, etc., have been proposed in fields such as antacids, etc., (e.g., US Patent No. 4,446,135).

[0006]

However, if a tablet containing a calcium salt is taken orally, the feel inside the mouth has been known to be poor because of a sandy feel peculiar to a metal salt inside the mouth. This problem of poor feel inside the mouth is an especially crucial problem in chewable tablets, which generally stay inside the mouth for a relatively long time.

[0007]

Furthermore, if calcium salts, especially calcium carbonate, are compounded, and the formulations are pelletized into tablets, pelletizing problems such as lamination, capping, etc., are liable to occur, or the tablets prepared are known to be broken easily after pelletizing (Japanese Kokai Patent Application No. Sho 49[1974]-47296). Such problems related to formulation technology are especially crucial in the production of chewable tablets, the diameters of which are generally larger than those of conventional tablets.

[0008]

In US Patent No. 4,446,135 mentioned above, A. Harvey, et al., have successfully improved the feel of a chewable tablet formulation inside the mouth to a certain extent by preparing in advance calcium carbonate to be compounded in a chewable tablet as microparticles having a particle diameter in the range of 5-50  $\mu\text{m}$ . However, this method requires a calcium salt pulverization and sieving step newly added to a chewable tablet production process, and thus, it is not necessarily an advantageous method with respect to the production cost. Furthermore, the other shortcoming of lamination or capping observed during pelletizing is not solved at all.

[0009]

Consequently, the present situation is that no calcium-containing chewable tablet has been developed yet which eliminates the poor feel inside the mouth at the time of ingestion and solves problems with respect to production cost and technology.

[0010]

Problems to be solved by the invention

This invention is to provide a calcium-containing chewable tablet which yields a good feel inside the mouth and, at the same time, causes no pelletizing problems, without any special processing during its production process.

[0011]

Means to solve the problems

The inventors of this invention studied diligently to accomplish the above objective, and as a result, they found that the poor feel inside the mouth and occurrence of pelletizing problems could be reduced by compounding both low-viscosity hydroxyalkylcellulose and high-viscosity hydroxyalkylcellulose, and as a result of further studies, they arrived at the present invention.

[0012]

Specifically, this invention is to provide a novel chewable tablet characterized by containing a calcium salt, low-viscosity hydroxyalkylcellulose and high-viscosity hydroxyalkylcellulose. According to this invention, it is possible to prepare a chewable tablet with good feel inside the mouth at the time of intake without using any troublesome step of reducing the particle size of the calcium salt to be compounded. Furthermore, pelletization problems such as capping, lamination, etc., are less liable to occur. Also, by using the chewable tablet of this invention, a sufficient amount of calcium supplement can be taken conveniently without drinking any water.

[0013]

This invention is explained in detail as follows.

[0014]

The "hydroxyalkylcellulose" of this invention in this specification is a cellulose derivative substituted with a hydroxyalkyl group, and specific examples include hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, etc., but the use of hydroxypropylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose is preferable.

[0015]

The "low-viscosity hydroxyalkylcellulose" is a hydroxyalkylcellulose of which a 2% aqueous solution shows viscosity at 20°C of about 50 cps or less, preferably in the range of about 3-20 cps, and optimally in the range of about 6-10 cps. "High-viscosity hydroxyalkylcellulose" is a hydroxyalkylcellulose of which a 2% aqueous solution shows viscosity at 20°C of about 150 cps or more, preferably in the range of about 400-4000 cps, and optimally in the range of about 1000-4000 cps.

[0016]

The hydroxyalkylcellulose compounded in the calcium-containing chewable tablet of this invention is a combination of a compound having a low viscosity and a compound having a high viscosity. In this case, if compounds having different viscosities due to a difference in the degree of polymerization are used, the same kind or different kinds of hydroxyalkylcellulose may be combined.

[0017]

The combination of hydroxyalkylcellulose of different viscosities as described above is compounded to reduce the problems of poor feel inside the mouth at the time of ingestion as a chewable tablet and of pelletizing when calcium carbonate is used as the calcium salt.

[0018]

The amounts of low-viscosity hydroxyalkylcellulose and high-density hydroxyalkylcellulose to be compounded are not especially restricted, and can be changed appropriately depending on the amount of calcium salt in the formulation, but in general, the amounts are independently in the range of about 1-10 wt%, preferably about 2-8 wt%, and optimally about 3-6 wt% of the total amount of the formulation.

[0019]

The compounding ratio of low-viscosity hydroxyalkylcellulose to high-viscosity hydroxyalkylcellulose is not especially restricted, and it can be changed appropriately depending on the amount of calcium salt in the formulation, but in general, the ratio by weight of low density to high density is in the range of 1/3 to 3/1, preferably 1/2 to 2/1 and optimally 1/1 to 3/2.

[0020]

As the calcium salt used in the chewable tablet of this invention, calcium salts conventionally used for drugs are usable, and specific examples include inorganic salts, such as calcium hydrogen phosphate, calcium carbonate, calcium chloride, etc., and organic salts, such as calcium gluconate, calcium lactate, calcium L-aspartate, calcium citrate, calcium glycerophosphate, etc. Among these, inorganic calcium salts are preferable, and the use of calcium carbonate is optimal. Calcium carbonate does not have any bitter taste, the calcium content per unit weight is high, and the amount of stock powder used in the formulation is small. Therefore, if calcium carbonate is selected as the calcium salt, it is possible to obtain a chewable tablet which has no bitter taste, has a compact structure and the property of being easy to ingest.

[0021]

The calcium carbonate of this invention is preferably precipitated calcium carbonate.

[0022]

The amount of calcium salt to be compounded is not strictly limited, and it can be set appropriately, but in general, it can be in the range of about 1-60 wt%, preferably about 10-40 wt%, and optimally about 20-35 wt% of the total weight of the formulation.

[0023]

In addition to these essential components, the chewable tablet of this invention may contain, if necessary, various additives conventionally used in the art of drug formulation. Such additives include, for example, excipients, binders, smoothening agents, preservatives, stabilizers, coloring agents, flavoring agents, etc., allowed in the art of drug formulation.

[0024]

As an excipient, those conventionally used for drug formulation may be used, and specifically, there are cornstarch, microcrystalline cellulose, lactose, white sugar, glucose, powdered reduced malt sugar, starch syrup, fructose, D-sorbitol and D-mannitol, but the use of D-mannitol among these is preferable. The amount to be used is not closely restricted, and it may be the amount allowed in the art of drug formulation, but in general, it is in the range of about 20-80 wt%, preferably about 30-60 wt% of the total amount of the formulation.

[0025]

As a binder, there are acacia powder, gum arabic, gelatin, tragacanth gum, partially  $\alpha$ -modified starch, polyvinyl pyrrolidone, etc. The amount to be used is generally in the range of about 1-10 wt% of the total amount of the formulation.

[0026]

As a smoothening agent, there are, for example, magnesium stearate, talc, light silicic acid anhydride, hardened vegetable oil, etc., and the use of magnesium stearate, light silicic acid anhydride, or hardened vegetable oil is preferable. The amount to be used is not closely restricted, and the amount may be the amount conventionally used in the art of drug formulation, but in general, it is in the range of about 0.2-3 wt%, preferably about 0.5-2 wt% of the total amount of the formulation.

[0027]

As a coloring agent, there are, for example, tar pigments, lake pigments, red oxide, copper chlorophyll, riboflavin, coffee, cocoa, carmine, etc. The amount to be used is not closely restricted, but it is generally in the range of about 0.05-0.3 wt%.

[0028]

As a flavoring agent, there are sweeteners, acidic flavors, aromatic flavors, etc., which may be used in combination. As a sweetener, there are, for example, aspartame, saccharin,



stevia, etc., but aspartame is preferably used. The amount to be used relative to the total amount of the formulation is in the range of about 0.01-3 wt%. As an acidic flavoring agent, there are, for example, citric acid, malic acid, tartaric acid, lactic acid, adipic acid, maleic acid, etc., and the use of adipic acid or maleic acid is preferable. The amount to be used is not strictly limited, but it is generally in the range of about 0.1-10 wt% of the total amount of the formulation. As an aromatic flavor, there are, for example, lemon flavor, orange flavor, apple flavor, strawberry flavor, melon flavor, peppermint flavor, etc., and the use of lemon flavor is preferable. The amount to be used is not strictly limited, but it is generally in the range of about 0.05-2 wt% of the total amount of the formulation.

[0029]

The chewable tablet of this invention may be compounded with metal salts other than calcium salts and various kinds of vitamins in addition to the mentioned constituting components.

[0030]

As a metal salt usable in this case, there are, for example, inorganic and organic iron salts, such as ferrous fumarate, ferrous sulfate, sodium ferrous citrate, ferrous succinate, ferrous glucuronate, ferrous orotate, ferrous aminoacetate, polymartel [transliteration; possibly, polymaltose] iron, soluble ferric pyrophosphate, dry ferrous hydroxide gel, etc.; and magnesium salts, such as magnesium carbonate, magnesium oxide, etc. Preferably, ferrous fumarate or soluble ferric pyrophosphate as an iron salt and magnesium carbonate as a magnesium salt are used, and one, two or more kinds of these metal salts may be combined. Among metal salts shown above, there are some salts showing a poor feel inside the mouth similarly to calcium salts, but even if such salts are compounded in the chewable tablet of this invention, the feel inside the mouth does not become poor.

[0031]

As a vitamin, there are, for example, vitamin A, vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, cyanocobalamin, ascorbic acid, vitamin D, vitamin E, nicotinamide, calcium pantothenate, folic acid, etc., and their derivatives; the use of ascorbic acid, vitamin D, vitamin E and their derivatives is preferable. These vitamins may be used alone or in a suitable combination of two or more kinds.

[0032]

The amounts of these metal salts and vitamins to be compounded is not closely restricted, and can be appropriately set according to the compounding objective, but in general, the amounts are in the range of about 0.05-10 wt% of the total amount of the formulation.

[0033]

The chewable tablet of this invention comprising the constituting components described above can be prepared by using conventional formulation procedures. For example, there is the following preparation process.

[0034]

A portion of low-viscosity hydroxyalkylcellulose is dissolved in water. The constituting components to be compounded, except flavoring and smoothening agents, are mixed uniformly, and the aqueous solution prepared as described above is used to granulate the uniform mixture by using conventional procedures. The granules prepared are dried, subsequently pulverized and mixed with a flavoring agent if necessary. A smoothening agent is added to the mixture, and the mixture is pelletized by conventional procedures to produce a chewable tablet of this invention.

[0035]

As explained above in detail, the chewable tablet of this invention can be produced without preparing a micropowder or adjusting the particle size of calcium, which is used in the prior art, and furthermore, pelletizing problems such as capping, lamination, etc., are less likely to occur.

[0036]

The size of the chewable tablet of this invention is not especially restricted, and it can be appropriately set depending on the dose of calcium carbonate and number of tablets taken for a single administration, but for example, if one tablet per single administration is used, the diameter is in the range of about 10-24 mm, preferably about 10-22 mm and optimally about 10-20 mm, and the weight per tablet is in the range of about 0.4-3 g, preferably about 0.6-2 g, and optimally about 1-2 g.

[0037]

#### Application examples

This invention is explained in detail by using production and test examples as follows, but this invention is certainly not restricted by the description of these examples.

### Production Example 1

Composition A in Table 2 was used to prepare a calcium-containing chewable tablet of this invention by using the following method.

[0038]

The total amounts of precipitated calcium carbonate, ferrous fumarate, magnesium carbonate, D-mannitol and hydroxypropylcellulose (manufactured by Nippon Soda K.K., type H, high-viscosity product) and a portion of the hydroxypropylcellulose (manufactured by Nippon Soda K.K., type L, low-viscosity product) were uniformly mixed. The remaining hydroxypropylcellulose (low-density product) was dissolved in water, and the aqueous solution prepared was used to granulate the mixture prepared as described above by using the fluidized bed granulation method. The granules prepared were dried and subsequently pulverized. The powder prepared was uniformly mixed with vitamin E (50% spray-dried product), ascorbic acid (90% granules), aspartame, adipic acid and lemon flavor (spray-dried). Subsequently, magnesium stearate and hardened castor oil (Lubriwax 101®) manufactured by Freund Industrial Co., Ltd. were mixed, and the mixture was pelletized by conventional procedures to obtain chewable tablets of 15.7 mm diameter and 1400 mg per tablet.

[0039]

### Production Example 2

The same method as that of the above Production Example 1 was carried out for the compositions B, C and D shown in Table 2 (described later) to obtain calcium-containing chewable tablets of this invention.

[0040]

### Production Example 3

The following method was carried out for composition E shown in Table 2 (described later) to obtain a calcium-containing chewable tablet of this invention.

[0041]

The total amounts of precipitated calcium carbonate, ferrous fumarate, magnesium carbonate, vitamin E (50% spray-dried product), D-mannitol and hydroxypropylcellulose (manufactured by Nippon Soda K.K., type H, high-viscosity product) and portions of the hydroxypropylcellulose (manufactured by Nippon Soda K.K., type L, low-viscosity product) and light silicic acid anhydride were uniformly mixed. The remaining hydroxypropylcellulose

(low-density product) was dissolved in water, and the aqueous solution prepared was used to granulate the mixture prepared as described above. The granules prepared were dried and subsequently pulverized. The powder prepared was uniformly mixed with crystalline cellulose, ascorbic acid (90% granules), aspartame, adipic acid and lemon flavor (spray-dried). Subsequently, magnesium stearate and the remaining light silicic acid anhydride were mixed, and the mixture was pelletized by conventional procedures to obtain chewable tablets of 17 mm diameter and 1400 mg per tablet.

[0042]

Test Example 1: Organoleptic Test (1)

An organoleptic test was carried out for the chewable tablet of this invention and a conventional tablet with respect to the tablet forms and whether they appeared desirable or not, using 28 female subjects from 19-41 years old.

[0043]

The formulation of this invention was the chewable tablet of composition A prepared in Production Example 1. The comparative drug production example was a tablet having the same constituting components and proportions as those of composition A, but smaller size (8 mm diameter and 280 mg per tablet).

[0044]

The test was carried out by allowing the subjects to ingest the chewable tablet of this invention and comparative drug production example, respectively, and asking them which tablet they preferred and why. For comparison of administration of the same amount of calcium, one tablet of the chewable tablet of this invention and 5 tablets of the comparative drug production example were given, and the 5 tablets of the comparative drug production example were to be taken with water.

[0045]

The number and percentage of subjects who preferred the respective tablets were determined. The results obtained are shown in Table 1 as follows.

[0046]

[Table 1]

Table 1

(28♀•19-41 years)

|      |   |  |
|------|---|--|
| Key: | 1 | Formulation administered                         |
|      | 2 | Chewable tablet                                  |
|      | 3 | Comparative drug product formulation             |
|      | 4 | No. of subject answering preferable (percentage) |
|      | 5 | ___ persons                                      |

As apparent from the results shown in the above table, the majority of subjects felt the chewable tablet of this invention was preferable to the comparative formulation, which was a conventional tablet. As a reason for selecting the chewable tablet of this invention, the most frequent answer was "It is convenient because the dosage is one tablet a day," answered by 10 subjects out of 24. The reason for not selecting the conventional tablet was "The dosage of 5 tablets at a time was too much," answered by 13 subjects out of 24.

[0047]

Test Example 2: Organoleptic Test (2)

To test the feel of the chewable tablet of this invention inside the mouth, calcium carbonate-containing chewable tablets were prepared using compositions (F and G in Table 2) different from those of this invention and carrying out the same procedures as those of Production Example 1 described above. The chewable tablets (compositions F and G) and chewable tablets of this invention prepared in Production Examples 1-3 (compositions A-E) were taken, and the feel inside the mouth was evaluated based on the following standards.

[0048]

⊙: Good feel inside the mouth

O: Acceptably good feel

△: poor feel

The subject was one male.

[0049]

The results obtained are shown in the bottom row of Table 2.

[0050]

As apparent from the results shown in the table, chewable tablets of the compositions (A-E) of this invention showed the results of good to acceptably good feel inside the mouth. On the other hand, chewable tablets prepared with compositions (F and G) other than those of this invention showed poor feel inside the mouth with an apparent sandy feel remaining inside the mouth.

[0051]

Test Example 3: Organoleptic Test (3)

To evaluate the feel of the calcium-containing chewable tablet of this invention inside the mouth, the chewable tablet of this invention (composition A) prepared in Production Example 1 and chewable tablet of a composition different from those of this invention (composition H in Table 2) prepared by the same procedures as those used in Production Example 1 were administered to 22 female subjects of ages 22-28 years, and their opinions on the feel inside the mouth were questioned.

[0052]

As a result, six subjects said that the chewable tablet of the composition H was "powdery" or "sandy," and two said "poor feel on the tongue." By tallying them, 1/3 of the subjects complained of poor feel inside the mouth. On the other hand, only one out of 28 subjects complained of poor feel inside the mouth for the chewable tablet (composition A) of this invention.

[0053]

Test Example 4: Capping Formation Test

A calcium-containing tablet (8.7 mm diameter and 280 mg per tablet) of composition I of Table 2 (described later) was prepared, and the rate of capping occurrence at the time of pelletizing was evaluated by comparison to the chewable tablets of this invention (compositions A and E) prepared in Production Examples 1 and 3.

[0054]

The calcium carbonate-containing tablet of composition I was prepared by the dry granulation method conventionally used in the art of drug formulation, and in spite of its diameter being smaller than those of the chewable tablets of this invention, the rate of capping occurrence was extremely high at 90%. On the other hand, in Production Examples 1 and 3 producing chewable tablets of this invention, the rate of capping occurrence was 0%.

[0055]

As apparent from the results of this test, the frequency of the occurrence of pelletizing problems was found to be extremely low in production of the chewable tablets of this invention compared with that in production of calcium carbonate-containing tablets of other compositions.

|    |                                     |
|----|-------------------------------------|
| 3  | Precipitated calcium carbonate      |
| 4  | Ferrous fumarate                    |
| 5  | Magnesium carbonate                 |
| 6  | Cyanocobalamin                      |
| 7  | Ascorbic acid                       |
| 8  | Sodium ascorbate                    |
| 9  | Dry vitamin E (50%)                 |
| 10 | D-mannitol                          |
| 11 | Dilactose                           |
| 12 | Crystalline cellulose               |
| 13 | Partially $\alpha$ -modified starch |
| 14 | Stearic acid                        |
| 15 | Magnesium stearate                  |
| 16 | Lubriwax 101 <sup>®4)</sup>         |
| 17 | Light silicic acid anhydride        |
| 18 | Adipic acid                         |
| 19 | Lemon flavor                        |
| 20 | Aspartame                           |
| 21 | Total                               |
| 22 | Weight per tablet (mg)              |
|    | Tablet diameter (mm)                |
| 23 | Feel inside the mouth               |



[0057]

[Table 3]

Table 2 (2)

<sup>1</sup>Low-viscosity hydroxypropylcellulose (manufactured by Nippon Soda K.K., viscosity: 6-10 cps)

<sup>2</sup>High-viscosity hydroxypropylcellulose (manufactured by Nippon Soda K.K., viscosity: 1000-4000 cps)

<sup>3</sup>Polyvinyl pyrrolidone K-30

<sup>4</sup>Hardened castor oil (Freund Industrial Co., Ltd., melting point: 85-87°C, iodine number: 2.5 or less)

Key: 1      Component compounded  
      2      Composition (parts by weight)

- 3 Precipitated calcium carbonate
- 4 Ferrous fumarate
- 5 Magnesium carbonate
- 6 Cyanocobalamin
- 7 Ascorbic acid
- 8 Sodium ascorbate
- 9 Dry vitamin E (50%)
- 10 D-mannitol
- 11 Dilactose
- 12 Crystalline cellulose
- 13 Partially  $\alpha$ -modified starch
- 14 Stearic acid
- 15 Magnesium stearate
- 16 Lubriwax 101<sup>®4)</sup>
- 17 Light silicic acid anhydride
- 18 Adipic acid
- 19 Lemon flavor
- 20 Aspartame
- 21 Total
- 22 Weight per tablet (mg)  
Tablet diameter (mm)
- 23 Feel inside the mouth

[0058]

[Table 4]

Table 2 (3)

<sup>1</sup>Low-viscosity hydroxypropylcellulose (manufactured by Nippon Soda K.K., viscosity: 6-10 cps)

<sup>2</sup>High-viscosity hydroxypropylcellulose (manufactured by Nippon Soda K.K., viscosity: 1000-4000 cps)

<sup>3</sup>Polyvinyl pyrrolidone K-30

<sup>4</sup>Hardened castor oil (Freund Industrial Co., Ltd., melting point: 85-87°C, iodine number: 2.5 or less)

Key: 1 Component compounded  
2 Composition (parts by weight)

|    |                                     |
|----|-------------------------------------|
| 3  | Precipitated calcium carbonate      |
| 4  | Ferrous fumarate                    |
| 5  | Magnesium carbonate                 |
| 6  | Cyanocobalamin                      |
| 7  | Ascorbic acid                       |
| 8  | Sodium ascorbate                    |
| 9  | Dry vitamin E (50%)                 |
| 10 | D-mannitol                          |
| 11 | Dilactose                           |
| 12 | Crystalline cellulose               |
| 13 | Partially $\alpha$ -modified starch |
| 14 | Stearic acid                        |
| 15 | Magnesium stearate                  |
| 16 | Lubriwax 101 <sup>®4)</sup>         |
| 17 | Light silicic acid anhydride        |
| 18 | Adipic acid                         |
| 19 | Lemon flavor                        |
| 20 | Aspartame                           |
| 21 | Total                               |
| 22 | Weight per tablet (mg)              |
|    | Tablet diameter (mm)                |
| 23 | Feel inside the mouth               |

[0059]

#### Effect of the invention

The calcium-containing chewable tablet of this invention gives a good feel inside the mouth and has no pelletizing problems at the time of its production. Furthermore, according to the chewable tablet of this invention, a large amount of calcium compared to the previously available calcium formulations can be taken conveniently without drinking any water.

[0060]

Therefore, the calcium-containing chewable tablet of this invention can prevent weakening of bones and teeth due to calcium intake deficiency frequently observed in the modern diet, and it is extremely useful as a drug for preventing osteoporosis.

[0056]

[Table 2]

Table 2 (1)

<sup>1</sup>Low-viscosity hydroxypropylcellulose (manufactured by Nippon Soda K.K., viscosity: 6-10 cps)

<sup>2</sup>High-viscosity hydroxypropylcellulose (manufactured by Nippon Soda K.K., viscosity: 1000-4000 cps)

<sup>3</sup>Polyvinyl pyrrolidone K-30

<sup>4</sup>Hardened castor oil (Freund Industrial Co., Ltd., melting point: 85-87°C, iodine number: 2.5 or less)

Key: 1 Component compounded  
2 Composition (parts by weight)